



Risque bactériémique et prise en charge des drépanocytaires fébriles de moins de trois ans

Marie Saunier-Pernaudet

► To cite this version:

Marie Saunier-Pernaudet. Risque bactériémique et prise en charge des drépanocytaires fébriles de moins de trois ans. Médecine humaine et pathologie. 2015. dumas-01252840

HAL Id: dumas-01252840

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01252840>

Submitted on 8 Jan 2016

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

AVERTISSEMENT

Cette thèse d'exercice est le fruit d'un travail approuvé par le jury de soutenance et réalisé dans le but d'obtenir le diplôme d'Etat de docteur en médecine. Ce document est mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt toute poursuite pénale.

UNIVERSITÉ PARIS DESCARTES
Faculté de Médecine PARIS DESCARTES

Année 2015

N° 107

THÈSE
POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT
DE
DOCTEUR EN MÉDECINE

Risque bactériémique et prise en charge
des drépanocytaires fébriles de moins de trois ans

Présentée et soutenue publiquement
le 22 septembre 2015

Par

Marie SAUNIER-PERNAUDET

Née le 2 novembre 1985 à Fontainebleau (77)

Dirigée et présidée par M. Le Professeur Vincent Gajdos, PU-PH

Jury :

M. Le Professeur Philippe Labrune, PU-PH

M. Le Professeur Emmanuel Grimpel, PU-PH

Mme Le Docteur Corinne Guitton, PH



Except where otherwise noted, this work is licensed under
<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/>

REMERCIEMENTS :

Je remercie :

Vincent Gajdos de m'avoir donné la possibilité de faire cette étude et de m'avoir accompagnée dans la réalisation de ce travail. Merci aussi pour m'avoir appris la rigueur dans l'exercice de la médecine.

Les médecins des centres de références ayant mis à ma disposition tous les documents nécessaires pour effectuer cette étude :

V.Gajdos, hôpital Antoine Bécère,

E.Lesprit, hôpital Armand Trousseau,

C.Guitton, hôpital du Kremlin Bicêtre,

F.Bernaudin et C.Arnaud, Centre intercommunal de Créteil,

M.H.Odièvre, Hôpital Louis Mourier,

A.May, Centre hospitalier sud francilien,

P.Benhaim, Hôpital Jean Verdier.

Les médecins qui ont accepté de faire partie des membres de mon jury et qui m'ont beaucoup apporté par leur enseignement lors de mon internat :

Monsieur le professeur Labrune,

Monsieur le professeur Grimpel,

Madame le docteur Guitton.

Tous les médecins qui m'ont donné l'envie de toujours progresser, m'ont enseigné leur savoir et transmis leur passion pour ce métier.

Je remercie aussi ma famille :

Olivier pour son soutien indéfectible et sa patience à toute épreuve.

Victoire, Alix et Joseph pour leurs coups de pieds motivants et leurs rires entraînants.

Mes parents pour leur appui, leurs conseils et leur confiance dans ma vocation de médecin.

Anne, Thibaud et tous mes amis pour leurs encouragements et présence durant toutes ces années d'études.

TABLES DES MATIERES

I. INTRODUCTION	8
1.1 Drépanocytose :.....	8
1.1.1 Epidémiologie :	8
1.1.2 Génétique et physiopathologie	9
1.1.3 Immunodéficience du drépanocytaire :	11
1.2 Risque bactériémique chez les drépanocytaires :	12
1.2.1 Prévention actuelle du risque infectieux du drépanocytaire.....	12
1.2.2 Evaluations récentes du risque bactériémique chez les drépanocytaires	13
1.2.3 Recommandations actuelles de la haute autorité de santé :.....	14
1.3 Emergence de résistance des bactéries aux antibiotiques :	15
1.4 Problématique actuelle :	16
1.4.1 Enjeux actuels :	16
1.4.2 Objectifs de cette étude :	17
II. MATERIELS ET METHODES :	18
2.1 Inclusion des patients :	18
2.2 Recueil des données :	18
2.3 Classement des résultats :	20
2.4 Méthodes statistiques :	21
III. RESULTATS :	22
3.1 Caractéristiques des patients inclus :	22
3.1.1 Caractéristiques générales :	22
3.1.2 Caractéristiques des cas en fonction de chaque centre :	23
3.2 Constantes vitales relevées aux urgences et résultats biologiques:	25
3.2.1 Constantes vitales :	25

3.2.2 Résultats biologiques :	26
3.3 Diagnostics (figure 1):.....	26
3.4 Risque bactériémique :	29
3.5 Suivi des recommandations HAS :.....	30
3.5.1 Suivi général des recommandations HAS	30
3.5.2 Suivi des recommandations HAS par centre	32
3.5.3 Suivi des recommandations HAS des patients ayant une température $\geq 38,5^{\circ}\text{C}$	33
3.6 Facteurs prédictifs de bactériémie :	35
IV. DISCUSSION :	36
4.1 Résultat principal :	36
4.1.1 Taux de bactériémie :	36
4.1.2 Prévention effectuée dans la population étudiée	37
4.2 Suivi des recommandations HAS :	37
4.3 Facteurs prédictifs de bactériémie :	39
4.4 Perspectives d'évolution possible :	40
4.4.1 Les recommandations dans les autres pays :	40
4.4.2 Quelles évolutions proposer en France ?.....	43
4.5 Force et faiblesse de l'étude :	45
V. CONCLUSION :	46
REFERENCES :	47

TABLE DES FIGURES

Figure 1. Distribution géographique mondiale d'hémoglobine S	8
Figure 2. Image de drépanocytes.....	10
Figure 3. Images d'un drépanocyte en microscopie électronique.....	11
Figure 4. Diagnostics posés.....	27
Figure 5. Antibiotiques administrés	31

TABLE DES TABLEAUX

Tableau 1. Caractéristiques des consultations pour fièvres aux urgences.....	23
Tableau 2. Caractéristiques des patients selon les centres	24
Tableau 3. Vaccinations par centres.....	25
Tableau 4. Constantes vitales non réalisées ou non reportées.....	26
Tableau 5. Diagnostics établis.....	28
Tableau 6. Bactériémies	30
Tableau 7. Suivi des recommandations de l’HAS.....	32
Tableau 8. Suivi des recommandations HAS par centre	33
Tableau 9. Suivi des recommandations HAS selon les centres quand la température aux urgences est $\geq 38,5^{\circ}\text{C}$	34
Tableau 10. Facteurs prédictifs de bactériémie	35

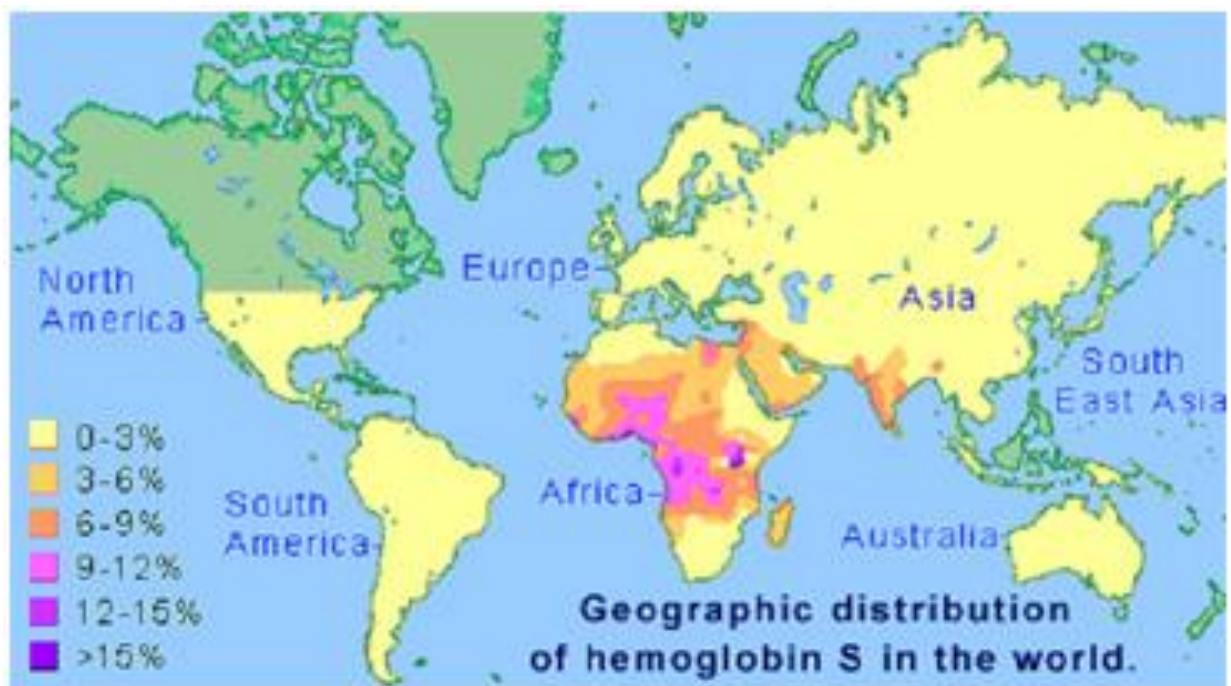
I. INTRODUCTION

1.1 Drépanocytose :

1.1.1 Epidémiologie :

Actuellement en France, un dépistage néonatal est réalisé si les parents du nouveau-né sont originaires de pays où la fréquence de la drépanocytose est élevée : Afrique, Asie, Europe du Sud, Moyen Orient principalement.

Figure 1. Distribution géographique mondiale d'hémoglobine S



Drépavie, association de lutte contre la drépanocytose.

Ces régions où la drépanocytose est fréquente correspondent aux régions où le paludisme est endémique car l'hémoglobine S diminue la pathogénicité de *Plasmodium falciparum* [1]. De plus, les hétérozygotes A/S ont une résistance accrue au paludisme [2,3] et plus particulièrement au neuro-paludisme [4].

Le dépistage de la drépanocytose est mis en place depuis 1995 en Ile-de-France et s'est généralisé sur toute la France depuis 2000 [5].

En 2012, en France, la drépanocytose concernait une naissance sur 2125 soit 382 nouveaux cas dépistés par an. Sa prévalence varie en fonction des régions ; ainsi, en île de France, est-elle plus élevée avec une naissance de nouveau-né drépanocytaire sur 550, la deuxième région avec une incidence élevée est les DOM-TOM [6].

D'autre part, l'âge moyen de décès a augmenté : passant de 26 ans de 1979 à 1989 à 36 ans en 2000-2004. Chez les moins de 18 ans, les décès surviennent le plus fréquemment dans la première année de vie et plus de 50% des cas avant l'âge de cinq ans [7]. L'analyse des causes de décès chez les moins de 18 ans montre que l'infection reste la cause principale de décès (32,9%), suivie des maladies de l'appareil circulatoire (16,5%) [7].

1.1.2 Génétique et physiopathologie

Cette maladie est d'origine génétique, avec une transmission autosomique récessive. Elle résulte d'une mutation sur le chromosome 11, d'une base du codon 6 du gène codant pour la chaîne β de la globine, entraînant le remplacement d'un acide glutamique par une valine et la synthèse d'une hémoglobine anormale. La modification structurale de l'hémoglobine provoque chez les homozygotes, la polymérisation de l'hémoglobine en situation d'hypoxie. Les autres situations à risque de polymériser l'hémoglobine sont l'acidose et la déshydratation. Ces polymères d'hémoglobine ont pour conséquence la formation d'une hématie falciforme rigide avec une durée de vie courte. Ils obturent alors les petits vaisseaux et sont responsables d'accident vaso-occlusifs.

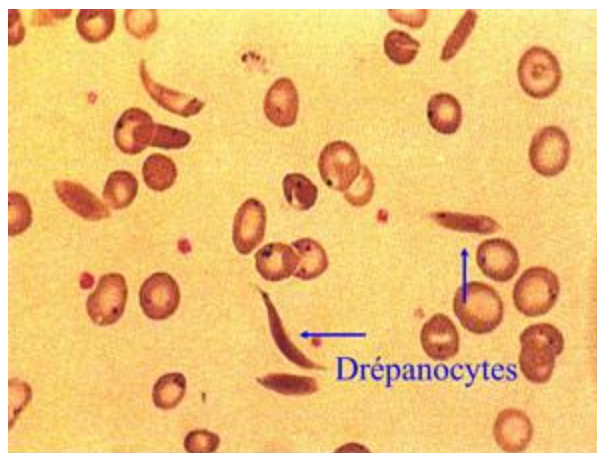
Les conséquences sont une anémie, des crises douloureuses vaso-occlusives, une susceptibilité aux infections bactériennes sévères, et une ischémie d'organes.

Il existe différents génotypes d'hémoglobinopathie : S/S, S/C, S/ β^0 -thalassémie, S/ β^+ thalassémie sont les plus fréquentes, d'autres comme l'hémoglobinopathie S/D-Punjab sont plus rares.

Les drépanocytaires S/S sont cependant plus à risque d'une maladie sévère que les autres génotypes suivis par les S/ β^0 thalassémie. Les individus étant S/C et S/ β^+ thalassémie ont une moindre morbidité[8].

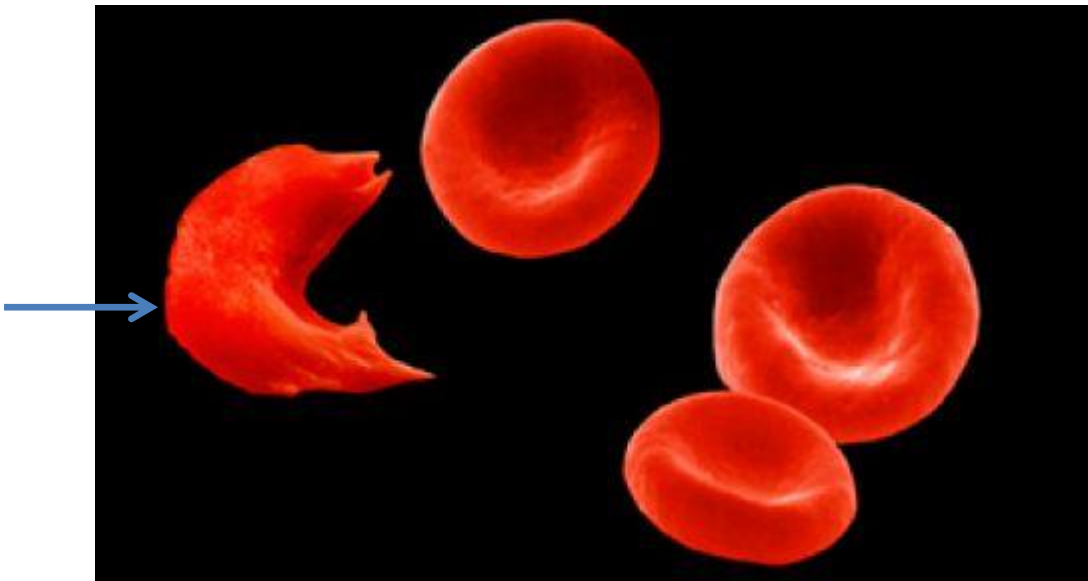
L'obstruction mécanique des petits vaisseaux crée une situation chronique favorisant l'adhésion cellulaire, l'activation de la coagulation, la vaso-constriction et l'inflammation chronique [5].

Figure 2. Image de drépanocytes



http://campus.cerimes.fr/hematologie/enseignement/hematologie_297/site/html/4.html

Figure 3. Images d'un drépanocyte en microscopie électronique



<http://www.google.fr/imgres?imgurl=http%3A%2F%2Ffr.cdn.v5.futura-sciences.com%2Fbuilds%2Fimages%2Fthumbs%2F8%2F85f8df7b>

Les sujets hétérozygotes AS sont considérés comme sains et n'ont qu'exceptionnellement des symptômes : en situations extrêmes d'hypoxie ou de déshydratation [4].

1.1.3 Immunodéficience du drépanocytaire :

La drépanocytose entraîne une asplénie fonctionnelle (liée à la thrombose itérative des vaisseaux spléniques). Chez les drépanocytaires S/S ou S/ β^0 , cette asplénie est fréquente et est effective vers six-douze mois de vie tandis que chez les S/ β -thalassémie, elle est plus tardive et plus rare[9].

Or la rate joue un rôle dans l'immunité. En effet, elle est impliquée dans l'immunité innée avec la phagocytose de bactéries et une implication dans l'activation du complément. De plus, elle permet aussi une immunité adaptative en produisant des lymphocytes B mémoires.

Ainsi, une asplénie entraîne-t-elle un défaut d'opsonisation avec un défaut d'activation de la voie du complément, une diminution de la production d'anticorps contre les polysaccharides bactériens et une diminution du nombre de lymphocytes B mémoires. Tout ceci a pour conséquence une susceptibilité accrue aux germes encapsulés [10].

Par ailleurs, il existe une nécrose intestinale liée à l'obturation des petits vaisseaux par les drépanocytes entraînant des brèches avec translocation des bactéries digestives dans le système sanguin et une stase sanguine dans les vaisseaux provoquant des infections [11].

Les enfants atteints de drépanocytose sont donc plus à risque d'infections bactériennes sévères : bactériémie, méningite, ostéomyélites, pneumopathie. Le risque est augmenté pour les germes encapsulés : *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus* groupe B, *Neisseria meningitidis*. Des germes intra-cellulaires peuvent aussi être retrouvés.

Les infarctus osseux prédisposent aux ostéomyélites en particulier à *Salmonelle* et *Escherichia coli* (*E.Coli*). Ce dernier est aussi impliqué dans les pyélonéphrites.

La vaccination obligatoire contre l'*Haemophilus influenzae* a permis de quasiment éradiquer cette bactérie à laquelle les drépanocytaires étaient très sensibles.

Le *Streptococcus pneumoniae* est le germe le plus fréquent dans les bactériémies chez le drépanocytaires et plus particulièrement chez les enfants âgés de moins de trois ans [12].

1.2 Risque bactériémique chez les drépanocytaires :

1.2.1 Prévention actuelle du risque infectieux du drépanocytaire

La prévention du risque infectieux chez les drépanocytaires a beaucoup évolué et a permis de diminuer de manière importante le risque infectieux dans cette population.

La prévention du risque infectieux débute par le dépistage néonatal de la population à risque de drépanocytose et consiste en deux points principaux :

- L'antibioprophylaxie par Oracilline (pénicilline V) en deux prises quotidiennes qui débute dès le dépistage de la drépanocytose [13,14]. En effet, une étude randomisée, en double aveugle, placebo contre Pénicilline en 1986, a mis en

évidence une diminution de 84% de l'incidence des infections dans le groupe prenant de la Pénicilline [15].

- La vaccination contre l'*Haemophilus influenzae*, contre le méningocoque et anti-pneumococcique par les vaccins : pneumococcique conjugué 7-valent introduit en France en 2002 puis pneumococcique conjugué 13-valent introduit en France depuis 2010 : Prévenar 7 puis Prévenar 13 et le vaccin polysidique non conjugué 23-valent : Pneumo 23 qui n'est efficace qu'après l'âge de 2ans [16].

Actuellement, le calendrier vaccinal français recommande pour les enfants drépanocytaires quatre injections de Prévenar 13 aux âges de deux, trois, quatre et seize-dix-huit mois, puis une injection de Pneumo 23 à l'âge de deux ans. Ce dernier permet une augmentation du taux d'anticorps anti-pneumococciques [11,17].

De même, la vaccination généralisée contre l'*Haemophilus influenzae* type b à deux, trois, quatre mois puis seize-dix-huit mois a permis d'obtenir une incidence très faible des infections invasives à ce germe dans les pays pratiquant cette vaccination comme la France [18] avec un nombre de décès proche de zéro [12,19–22] .

La prévention associée à une prise en charge précoce de tout épisode fébrile a donc permis de diminuer la mortalité infantile des drépanocytaires et d'augmenter l'espérance de vie de 25 ans en 1982-1984 à 35 ans en 2001-2004 [23].

1.2.2 Evaluations récentes du risque bactériémique chez les drépanocytaires

Les études récentes américaines montrent une diminution des bactériémies chez les enfants drépanocytaires fébriles qui consultent aux urgences avec une prévalence d'environ 1% [21,24,25]. Si le taux de bactériémie est dorénavant faible, il existe de nouveaux enjeux que

sont l'émergence de souches résistantes à la pénicilline et l'augmentation de la prévalence des sérotypes de *S. pneumoniae* non vaccinaux [26].

Pour exemple, l'étude en 2011 d'Ellison montre que sur un total de 12 cas de bactériémies à *Streptococcus pneumoniae*, neuf étaient liées à un sérotype non contenu dans le vaccin pneumococcique conjugué 7-valent et six à un sérotype non couvert par le vaccin pneumococcique 13-valent [19].

Cependant, il faut garder en mémoire que la majorité des décès des enfants drépanocytaires âgés de moins de dix-huit ans est secondaire à une infection et plus particulièrement à un sepsis [7].

En raison de ce risque bactériémique important chez les enfants drépanocytaires, il existe des recommandations françaises de la Haute Autorité de Santé (éditée une première fois en 2004, revues en 2010) de prise en charge des drépanocytaires fébriles de moins de trois ans.

1.2.3 Recommandations actuelles de la haute autorité de santé :

La Haute Autorité de Santé (HAS) a établi en 2004 des recommandations qui ont été revues en 2010 concernant les enfants drépanocytaires âgés de moins de trois ans et qui ont une température supérieure à 38,5°C. Ces enfants doivent consulter aux urgences rapidement pour :

- un examen clinique
- une enquête étiologique : numération formule sanguine (NFS), C-reactive protéine (CRP), hémocultures, radiographie thoracique (RXT), bandelette urinaire (BU) et examen cytobactériologique des urines (ECBU) si la BU est positive. La réalisation d'une ponction lombaire (PL) est recommandée si l'examen clinique est évocateur d'infection neuro-méningée.

- une hospitalisation est recommandée pour une surveillance et réaliser une antibiothérapie par Céfotaxime ou Ceftriaxone par voie parentérale jusqu'aux résultats des cultures bactériologiques.

Le traitement ambulatoire n'est discuté que chez les enfants de plus de trois ans ayant une température inférieure à 39,5°C, sans altération de l'état général, ni trouble de conscience, sans intolérance digestive, sans antécédent de septicémie, sans foyer pulmonaire ni désaturation en oxygène et avec un hémogramme sans hyperleucocytose ($GB < 30\,000/mm^3$) ni leucopénie ($> 5\,000/mm^3$) ni baisse du taux d'hémoglobine de plus de 20% par rapport à l'hémoglobine de base ni réticulopénie ($> 50\,000/mm^3$)

Dans cette population, des bactéries résistantes aux antibiotiques ont émergé très probablement secondairement à l'antibioprophylaxie et au recours fréquent aux antibiotiques, tels que les céphalosporines de troisième génération (C3G), en aigüe lors d'épisode fébrile.

1.3 Emergence de résistance des bactéries aux antibiotiques :

Il existe de plus en plus de résistance des bactéries aux antibiotiques probablement liées à l'utilisation fréquente de ces derniers à chaque épisode fébrile et de l'antibioprophylaxie par pénicilline V (Oracilline) [14]. Steele montre une association entre l'antibioprophylaxie par pénicilline V et la résistance aux antibiotiques de *S.pneumoniae* au niveau du portage nasopharyngé ($p < 0,01$) [27].

L'étude de Norris montre que 31% des bactériémies à *Streptococcus pneumoniae* des drépanocytaires de moins de 21 ans fébriles (température $> 38,3^\circ C$) étudiés sont résistantes à la Pénicilline, 17% résistantes à au moins deux antibiotiques, 8,7% résistantes à la Ceftriaxone, 13% au Cefotaxime [12].

D'autre part, le risque de décès par *Streptococcus pneumoniae* augmente si le patient est colonisé au niveau nasopharyngé par *S.pneumoniae* [27]. Miller a étudié le portage nasopharyngé de drépanocytaires par *S.pneumoniae* : cinquante et un pourcent sont résistants à la pénicilline, quarante-deux pourcent de ceux résistants à la pénicilline le sont au Céfotaxime soit vingt et un pourcent au total [28]. Il est à noter que le taux de colonisation à *S.pneumoniae* est identique chez les drépanocytaires ou les personnes saines [27].

Mais, la fièvre reste un motif fréquent de consultation aux urgences des enfants âgés de moins de trois ans et le plus souvent secondaire à une infection virale [29,30].

1.4 Problématique actuelle :

1.4.1 Enjeux actuels :

Il a été constaté dans plusieurs études, la diminution du taux de bactériémie depuis l'introduction de la vaccination contre le pneumocoque. Ce taux est actuellement estimé autour de 1% [21,24,25].

Mais il existe, chez les patients drépanocytaires, une émergence de souches résistantes à la pénicilline et les sérotypes non vaccinaux de *S.pneumoniae* deviennent de plus en plus fréquent [26]. Le sepsis demeure une cause de décès importante des patients drépanocytaires [7].

De plus, le risque de décès secondaire au pneumocoque augmente chez les patients colonisés, ces patients étant plus souvent résistants à la pénicilline que les enfants sains : cinquante et un pourcent sont résistants à la pénicilline, vingt et un pourcent résistants au Cefotaxime [28].

Enfin, les enfants fébriles âgés de moins de trois ans sont le plus souvent porteurs de virus.

Il convient donc d'évaluer, en France et plus particulièrement en Ile-de-France, le taux de bactériémie, et d'évaluer la prise en charge des enfants drépanocytaires fébriles.

Par ailleurs, devant cette problématique, quelques études ont cherché à définir des marqueurs prédictifs de bactériémie chez l'enfant fébrile [21,22,31,32]. L'étude de West montre par une analyse multivariée qu'un taux élevé de leucocytes est un facteur de risque indépendant de bactériémie [22].

L'étude de Bashar, ne montre pas de corrélation entre le risque de bactériémie et la valeur des signes vitaux [33].

Il n'existe pour le moment qu'une étude prospective sur le sujet qui trouve en analyse multivariée, qu'un taux de leucocytes supérieur à 20000/mm³ est associé à un risque augmenté de bactériémie (OR =7, IC 95% : 2,6-18,9) [32].

1.4.2 Objectifs de cette étude :

L'objectif principal était d'évaluer le risque bactériémique actuel chez le drépanocytaire fébrile de moins de trois ans dans les centres de références de drépanocytose étudiés.

L'objectif secondaire était d'évaluer le taux de suivi des recommandations HAS.

II. MATERIELS ET METHODES :

Notre étude était rétrospective et multicentrique. Elle s'est déroulée en Ile-de-France.

2.1 Inclusion des patients :

Cette étude incluait tous les enfants drépanocytaires (S/S, S/ β^0 , SC, S/ β thalassémie, autres génotypes comme S/DPunjab) nés entre le 1^{er} janvier 2009 et le 31 décembre 2012 ayant consulté aux urgences pour fièvre entre le 1^{er} janvier 2009 et le 31 décembre 2012.

Sept centres de référence de drépanocytose d'Ile-de-France ont participé à cette étude :

Armand Trousseau (Paris),
Antoine Bécère (Clamart),
Kremlin Bicêtre (Le Kremlin Bicêtre),
Centre intercommunal de Créteil (Créteil),
Louis Mourier (Colombes),
Centre hospitalier sud francilien (Evry),
Jean Verdier (Bondy).

Tous les enfants drépanocytaires âgés de moins de trois ans ayant consulté aux urgences avec pour motif fièvre au domicile (température $>38^{\circ}\text{C}$) ont été inclus.

2.2 Recueil des données :

Les informations ont été recueillies par un seul investigateur.

Les données récoltées étaient :

- l'âge au moment de l'épisode, le génotype,

- la prévention par Oracilline (PénicillineV), la vaccination anti-pneumococcique à jour (par Prévenar 7 ou 13, Pneumo23), contre le méningocoque,
- la durée de la fièvre avant la consultation et la température à l'arrivée aux urgences,
- la fréquence cardiaque (FC), la fréquence respiratoire (FR), la saturation en oxygène (SaO2), la pression artérielle (PA),
- la décision d'hospitalisation ou non au décours de la consultation aux urgences, l'administration d'antibiotique (et dans l'affirmative, lequel et sa voie d'administration),
- La réalisation de différents examens complémentaires et le cas échéant, leurs résultats : numération formule sanguine (NFS), taux de réticulocytes, C-reactive protein (CRP), procalcitonine (PCT), hémocultures, bandelette urinaire (BU) ou ECBU, radiographie de thorax, ponction lombaire, immunofluorescence nasale (IFN) à la recherche du VRS ou du virus de la grippe, virologie des selles, coprocultures.

Les données ont été recueillies à partir des dossiers médicaux des urgences et des services d'hospitalisation pédiatrique.

Tous les résultats biologiques provenaient des résultats écrits des laboratoires. En particulier, si une information bactériologique manquait, les bactériologistes étaient contactés pour avoir les résultats de tous les prélèvements réalisés pour l'enfant au moment de l'épisode. Ainsi, toutes les données ont été recueillies sans possibilité de perte d'information.

Nous avons considéré comme à jour les vaccinations si elles suivaient le calendrier vaccinal français de 2012 : vaccin pneumococcique conjugué 7-valent ou 13-valent à l'âge de deux, trois, quatre, dix-huit mois, le vaccin pneumococcique polysidique 23-valent à l'âge de deux ans, le vaccin anti méningocoque à l'âge de un an.

Les recommandations HAS ont été dites entièrement suivies si elles étaient intégralement respectés : NFS, CRP, hémocultures, RXT, BU/ECBU faits aux urgences, hospitalisation au décours, administration d'une Céphalosporine de 3^{ème} génération.

2.3 Classement des résultats :

Le diagnostic final a été classé dans une des cinq catégories suivantes :

- infection bactérienne prouvée, quand une bactérie était identifiée,
- infection bactérienne présumée, lorsqu'une bactérie était le plus probablement impliquée (comme dans les pneumopathies ou les otites),
- infection virale prouvée, quand un virus a été mis en évidence,
- infection virale présumée lorsqu'un virus était le plus susceptible d'être impliqué (comme dans les bronchiolites)
- fièvre de cause non infectieuse quand une cause non infectieuse a pu être mise en évidence.

Une bactériémie était définie par une hémoculture positive à un germe pathogène associée à des signes cliniques de sepsis : tachycardie, fièvre.

Le diagnostic de pyélonéphrite était posé lorsque l'ECBU montrait des leucocytes supérieurs à 10.000 par ml et plus de 100.000 germes pathogènes par ml.

La pneumopathie était définie par une histoire de la maladie et une clinique de difficultés respiratoires avec toux et une RXT montrant des opacités pulmonaires.

Les otites, la varicelle, les bronchiolites, les gastro-entérites aiguës, les laryngites, les conjonctivites les rhinites, les angines étaient des diagnostics cliniques.

2.4 Méthodes statistiques :

Les données ont été recueillies sur Microsoft Excel et sont anonymes.

Nous avons utilisé STATA 13 pour effectuer les analyses. Les critères qualitatifs ont été décrits par leur fréquence, les critères quantitatifs par leur effectif, leur moyenne et déviation standard en cas de distribution normale, médiane et interquartile sinon.

Les comparaisons de moyennes ont été faites avec un t-test en cas de distribution normale, un test de Fischer sinon. Les pourcentages ont été comparés par le test de chi2. La différence a été jugée statistiquement significative si $p < 0,05$.

Le Comité de Protection des Personnes de Saint Germain en Laye a donné son accord pour la réalisation de cette étude.

III. RESULTATS :

Au total, 507 consultations aux urgences pour fièvre ont été recueillies, concernant 179 patients du 1^{er} janvier 2009 au 31 décembre 2012 Ces consultations se répartissent sur les sept centres de références précédemment cités allant de 31 consultations pour le centre 1 à 135 pour le centre 3.

3.1 Caractéristiques des patients inclus :

3.1.1 Caractéristiques générales :

Les patients étaient majoritairement drépanocytaires S/S ou S/ β^0 (63%). L'antibioprophylaxie bi-quotidienne par pénicilline V était prise dans 99% des cas et la vaccination anti pneumococcique était correctement effectuée dans 84% des cas pour le vaccin pneumococcique conjugué et dans 60,5% des cas pour le vaccin polysidique 23-valent.

Les caractéristiques de nos patients sont résumées dans le tableau 1.

Tableau 1. Caractéristiques des consultations pour fièvres aux urgences

Caractéristiques des patients	Consultations aux urgences (n=507)
Hémoglobinopathies, n (%)	
S/S ou S/β0	346 (63,2)
S/C	77 (15,2)
S/β+	65 (12,8)
Autre (S/D Punjab)	19 (3,7)
Age, mois médiane (IQR)	13,8 (9,1-22,9)
Age, mois médiane (IQR)	13,8 (9,1-22,9)
Vaccination à jour, n (%)	
Vaccin pneumococcique conjugué 7 ou 13-valent	424 (83,6)
Vaccin pneumococcique polysidique 23-valent	69 (60,5)
Vaccin anti-méningocoque	174 (60,6)
Oracilline bi-quotidienne, n (%)	500 (98,6)
Données cliniques	
Altération de l'état général, n (%)	9 (1,8)
Température à l'arrivée aux urgences, °C médiane (IQR)	37,9 (37,2-38,5)
Durée de la fièvre avant consultation, h médiane (IQR)	24 (6-30)

3.1.2 Caractéristiques des cas en fonction de chaque centre :

Les différents centres de références de drépanocytose ayant participé à cette étude n'ont pas une population totalement similaire. En particulier, l'âge était significativement différent dans

les différents centres ($p=0,003$). Par ailleurs, seul un centre (le 3) présente un autre génotype qui est le S/DPunjab.

Tableau 2. Caractéristiques des patients selon les centres

centre	1 n=31	2 n=100	3 n=135	4 n=54	5 n=39	6 n=75	7 n=73	<i>p</i>
Age, mois (med)	13,5	15,3	15,7	12,3	16,6	12,8	11,9	<i>0,003</i>
IQR	(9,4-23,7)	(7-27,8)	(9,6-25,5)	(7,7-14,9)	(9,8-22,1)	(9,4-19,1)	(7,5-20,3)	
Génotype (n)								
S/S, S/β0	17	65	100	38	30	53	43	
S/β+	5	20	6	11	3	13	7	
S/C	9	15	10	5	6	9	23	
Autres	0	0	19	0	0	0	0	
Oracilline*, n (%)	31(100)	100(100)	134(99)	50(93)	37(95)	75(100)	73(100)	

*prise bi-quotidienne

D'autre part, tous les centres de références ont un taux de vaccination similaire sauf un dont seulement 66% de ses patients consultants pour fièvre sont correctement vaccinés pour le vaccin conjugué pneumococcique 7 ou 13 valent. Il n'y pas de différence pour le vaccin pneumococcique polysidique 23-valent comme le montre le tableau 3.

Tableau 3. Vaccinations par centres

Vaccination à jour, n (%)	Centre 1 n=31	Centre 2 n=100	Centre 3 n=135	Centre 4 n=54	Centre 5 n=39	Centre 6 n=75	Centre 7 n=73
Vaccin conjugué pneumococcique 7 ou 13 valent	26 (84)	80 (80)	123 (91)	50 (93)	37 (95)	60 (80)	48 (66)
Vaccin polysidique pneumococcique 23 valent	2 (67)	26 (84)	31 (76)	4 (80)	6 (67)	5 (50)	8 (73)
Vaccin anti méningocoque	6 (35)	41 (68)	62 (75)	11 (41)	17 (68)	19 (47)	18 (51)

3.2 Constantes vitales relevées aux urgences et résultats biologiques:

3.2.1 Constantes vitales :

Les constantes relevées aux urgences montraient une fréquence cardiaque médiane de 148/minute (25^{ème} percentile : 133/minute, 75^{ème} percentile : 163/minute).

La fréquence respiratoire médiane était de 36/minute (25^{ème} percentile : 30/minute, 75^{ème} percentile : 44/minute), 96% des patients avaient une saturation en oxygène supérieur à 95%.

Seulement deux cas ont un examen neurologique noté anormal aux urgences et ce sont deux cas de grippe prouvée.

Tableau 4. Constantes vitales non réalisées ou non reportées

Constantes	Non faites, n (%)
FC	48 (9)
PA	273 (54)
FR	327 (64,4)
SaO2	64 (13)
FC+FR	355 (70)
FC+FR+PA	392 (77)
FC+PA+FR+SaO2	394 (78)

3.2.2 Résultats biologiques :

Le taux de leucocytes médian est de 13 700 /mm³ (25^{ème} percentile : 9900 /mm³, 75^{ème} percentile : 19 000/mm³) avec un taux de polynucléaires neutrophiles médian à 6690/mm³ (25^{ème} percentile : 3950/mm³, 75^{ème} percentile : 10 265/mm³).

La CRP médiane est de 11,3mg/L (25^{ème} percentile : 5mg/L, 75^{ème} percentile : 30mg/L).

3.3 Diagnostics (figure 1):

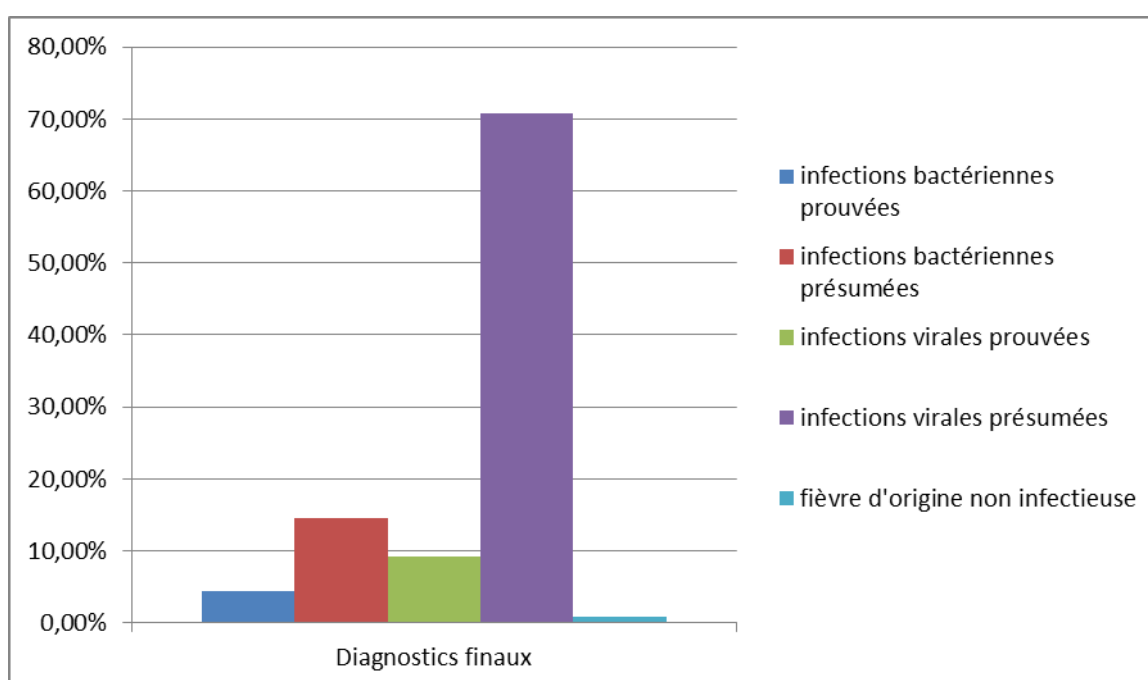
Le taux d'infection bactérienne prouvée est de 4,5% avec une majorité de pyélonéphrite (3%) et un taux de bactériémie inférieur à 1% : 0,6%. Le taux d'infection bactérienne présumée est de 14,6% (majoritairement des pneumopathies 8,6%) soit 19% d'infections bactériennes présumées et prouvées. Aucune méningite ni ostéomyélite n'a été retrouvée.

Le taux d'infection virale prouvée était de 9,3%, principalement avec un diagnostic de bronchiolite (3%). Le taux d'infection virale présumée est le diagnostic le plus souvent posé : 70,8% avec 54,4% de diagnostic de virose.

Le taux de fièvre d'origine non infectieuse est faible : 0,8%.

Le classement des diagnostics est résumé dans la figure 1.

Figure 4. Diagnostics posés



Parmi les infections bactériennes prouvées : 18% des bactéries retrouvées étaient multi-résistantes (BMR). Les BMR étaient *Escherichia coli*, *Enterobacter cloacae*, *Enterobacter faecalis*.

Tous les diagnostics sont décrits dans le tableau 5.

Tableau 5. Diagnostics établis

Diagnostics	Consultations aux urgences (n=507)(%)
<u>Infection bactérienne prouvée, n (%)</u>	23(4,5)
Pyélonéphrite	16 (3)
Bactériémie	3 (0, 6)
Pneumopathie	1 (0, 2)
Gastro-entérite aigüe	1(0, 2)
Rhino-bronchite	2(0,4)
<u>Infection bactérienne présumée, n (%)</u>	74 (14,6)
Mastoïdite	1 (0,2)
Otite moyenne aigüe	29 (6)
Pneumopathie	44 (8,6)
<u>Infection virale prouvée, n (%)</u>	47 (9,3)
Angine	3 (0,6)
Bronchiolites	15 (3)
CMV	1(0,2)
Grippe	11 (0,2)
Parvovirus B19	3 (0,6)
Pneumopathie	3 (0,6)
Varicelle	5 (1)
Virose	1 (0,2)
Gastroentérite aigüe	3 (0,6)
Rhinite	4 (0,8)
<u>Infection virale présumée, n (%)</u>	358 (70,8)
Angine	3 (0,6)
Bronchiolite	5 (1)
Conjonctivite	2 (0,4)
Gastroentérite aigüe	35 (7)
Laryngite	1 (0,2)
Otite moyenne aigüe	1 (0,2)
Rhinite	35 (7)
Virose	276 (54,4)
<u>Fièvre d'étiologie non infectieuse, n (%)</u>	4 (0,8)
Crise vaso-occlusive	2 (0,4)
Fièvre post-vaccinale	2 (0,4)

3.4 Risque bactériémique :

Huit hémocultures étaient positives, seules trois furent considérées comme pathologiques devant l'association d'un sepsis et d'un germe pathogène. Les hémocultures exclues étaient positives à *Staphylocoque coagulase négative* (3) et *Streptococcus α hémolytique* (2).

Les germes retrouvés pour les bactériémies étaient : *Salmonella enterica*, *Escherichia coli*, *Enterobacter cloacae*. Les deux dernières étaient associées à une pyélonéphrite. La bactériémie à *Salmonella enterica* était associée à une salmonellose avec présence du même germe dans les selles.

Les trois patients ayant une bactériémie étaient drépanocytaires S/S. Ils avaient une température supérieure à 38,5°C à leur arrivée aux urgences. Ils étaient tous à jour dans leur calendrier vaccinal et avaient une prise de l'Oracilline biquotidienne. La prise en charge de ces trois patients était conforme en tous points aux recommandations HAS sauf pour la bactériémie à Salmonelle qui a été initialement prise en charge par de l'Augmentin per os à la dose de 80 mg/kg puis relayée par une C3G lors du résultat de l'hémoculture.

Les caractéristiques des bactériémies sont résumées dans le tableau 6.

Tableau 6. Bactériémies

Caractéristiques des bactériémies	1	2	3
Age, mois	29	7	14
Génotype	S/S	S/S	S/S
Température °C	38,6	39,2	39,8
Durée de la fièvre	<24h	24h	24h
FC, /min	150	141	202
PA, mmHg	121/66	104/64	ND
Leucocytes, /mm ³	8230	14400	37700
CRP, mg/L	<6	38	117
Bactérie	<i>Enterobacter cloacae</i>	<i>Salmonella enterica</i>	<i>Escherichia coli</i>
Diagnostic associé	Pyélonéphrite	Salmonellose digestive	pyélonéphrite

3.5 Suivi des recommandations HAS :

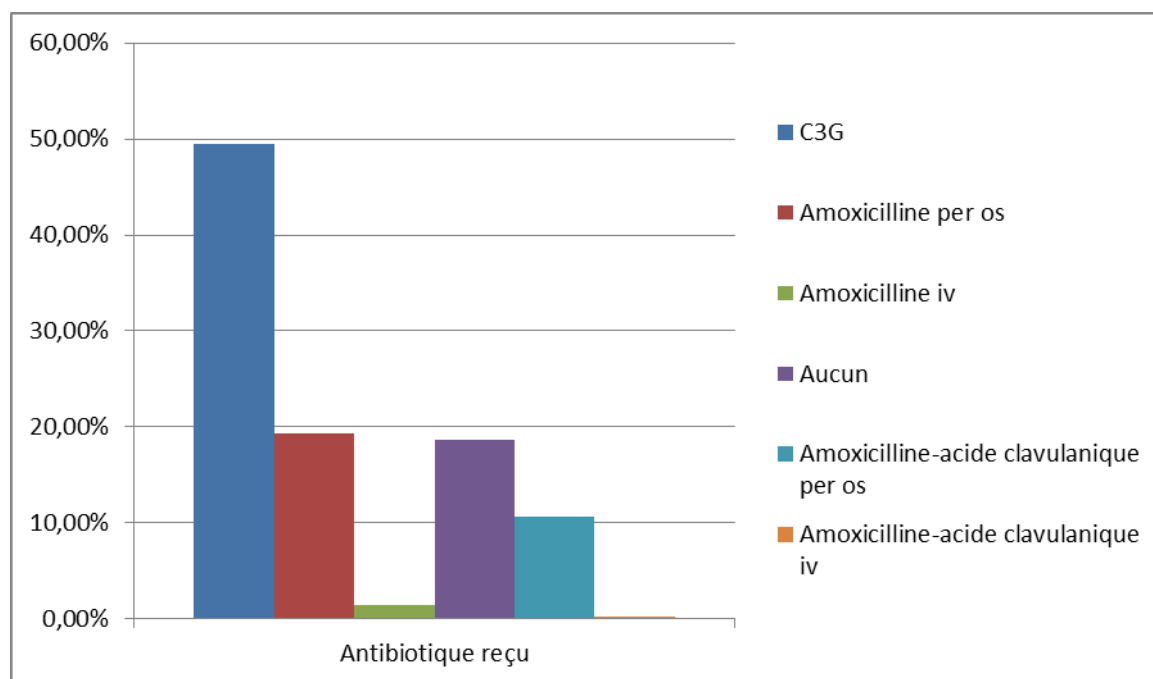
3.5.1 Suivi général des recommandations HAS

Soixante-dix pourcent des consultations aux urgences pour fièvre d'enfants drépanocytaires âgés de moins de trois ans ont eu une prise en charge qui ne suivait pas les recommandations HAS de 2004 revues en 2010.

L'hémoculture n'était pas réalisée dans 40% des cas et 22,7 % (115 cas) sont retournés à domicile sans avoir eu d'hémoculture au préalable.

L'administration d'antibiotiques est résumée dans la figure 2 en pourcentage.

Figure 5. Antibiotiques administrés



Les patients ont été hospitalisés dans 70,2% des cas.

Nos résultats du suivi des recommandations HAS sont résumés dans le tableau 7.

Tableau 7. Suivi des recommandations de l'HAS

Examens réalisés	Consultations aux urgences (n=507)
NFS, n (%)	463 (91,3)
CRP, n (%)	462 (91,1)
Hémoculture, n (%)	306 (60,4)
ECBU/BU, n (%)	374 (73,8)
RXT, n (%)	385 (75,9)
Hospitalisation, n (%)	356 (70,2)
Antibiotiques par C3G, n (%)	251 (49,5)
Recommandations suivies, n (%)	154 (30,4)

3.5.2 Suivi des recommandations HAS par centre

Il existe une grande variabilité de prise en charge (pour la réalisation des examens, l'hospitalisation ou non, l'antibiothérapie) entre chaque centre de référence de manière significative, comme le montre le tableau 8.

Tableau 8. Suivi des recommandations HAS par centre

Examens et soins réalisés, n (%)	Centre 1 n= 31	Centre 2 n=100	Centre 3 n= 135	Centre 4 n=54	Centre 5 n=39	Centre 6 n=75	Centre 7 n=73	p
NFS	31 (100)	96 (96)	131 (97)	44 (81)	29 (74)	68 (91)	64 (88)	<0,001
CRP	31 (100)	91 (91)	129 (96)	50 (93)	30 (77)	67 (89)	64 (88)	<0,001
Radiographie de thorax	24 (77)	84 (84)	117 (87)	40 (74)	19 (49)	49 (65)	52 (71)	<0,001
Hémoculture	24 (77)	55 (55)	110 (81)	22 (41)	13 (33)	41 (55)	41 (56)	<0,001
ECBU/BU	21 (68)	74(74)	119 (88)	61 (33)	23 (59)	52 (69)	52 (71)	<0,001
C3G	23 (74)	50 (50)	120 (89)	24 (44)	8 (21)	21 (28)	5 (7)	<0,001
Hospitalisation	29 (94)	75 (75)	107 (79)	31 (57)	24 (62)	54 (72)	36 (49)	0,001
Toutes les recommandations suivies	10 (32)	30 (30)	87 (64)	13 (24)	4 (10)	8 (10)	2 (3)	<0,001

D'autre part, l'HAS ayant établi les recommandations pour les enfants ayant une température supérieure à 38,5°C, nous avons évalué le suivi des recommandations dans cette population : enfants âgés de moins de trois ans drépanocytaires ayant une température à l'arrivée aux urgences supérieure ou égale à 38,5°C.

3.5.3 Suivi des recommandations HAS des patients ayant une température $\geq 38,5^{\circ}\text{C}$

Les drépanocytaires de moins de trois ans qui ont consulté aux urgences pour fièvre avec une température aux urgences $\geq 38,5^{\circ}\text{C}$ étaient au nombre de 148. Le taux de bactériémie était

alors dans cette population de 2%.Le suivi de toutes les recommandations HAS si la température aux urgences est $\geq 38,5^{\circ}\text{C}$ est de 35,8%. Il existe aussi une grande variabilité entre les centres mais qui est moins importante lorsque la température mesurée à l'arrivée aux urgences est $\geq 38,5^{\circ}\text{C}$.

L'ensemble des résultats est résumé dans le tableau 9.

Tableau 9. Suivi des recommandations HAS selon les centres quand la température aux urgences est $\geq 38,5^{\circ}\text{C}$

Examens et soins réalisés, n (%)	Centre 1 n=10	Centre 2 n=22	Centre 3 n= 36	Centre 4 n=21	Centre 5 n=9	Centre 6 n=21	Centre 7 n=29	p
NFS	10 (100)	21 (95,5)	34 (94,4)	16 (76,2)	6 (66,7)	21 (100)	26 (89,7)	0,016
CRP	10 (100)	20 (90,9)	34 (94,4)	19 (90,5)	8 (88,9)	19 (90,5)	26 (89,7)	0,949
Radiographie de thorax	8 (80)	20 (90,9)	32 (88,9)	17 (81)	6 (66,7)	16 (76,2)	22 (75,9)	0,547
Hémoculture	10 (100)	16 (72,7)	31 (86,1)	10 (47,6)	3 (33,3)	16 (76,2)	19 (65,5)	0,002
ECBU/BU	8 (80)	17 (77,3)	33 (91,7)	12 (57,1)	7 (77,8)	16 (76,2)	24 (82,8)	0,127
C3G	8 (80)	13 (59,1)	32 (88,9)	9 (42,9)	4 (44,4)	10 (47,6)	3 (10,3)	<0,001
Hospitalisation	10 (100)	20 (90,9)	31 (86,1)	11 (55,6)	5 (55,6)	19 (90,5)	16 (55,2)	0,001
Toutes les recommandations suivies	5 (50)	10 (45,5)	22 (61,1)	5 (23,8)	2 (22,2)	7 (33,3)	2 (6,9)	<0,001

3.6 Facteurs prédictifs de bactériémie :

Un seul facteur prédictif de bactériémie a été retrouvé : l'importance de la fièvre (avec une moyenne de 39,2°C pour les patients bactériémiques versus 38°C pour les patients sans bactériémie, $p=0,003$). Il n'existe pas de différence significative concernant le taux de leucocytes, de polynucléaires neutrophiles ou de CRP. Cela est résumé dans le tableau 10.

Tableau 10. Facteurs prédictifs de bactériémie

Facteurs prédictifs d'infection bactérienne Médiane (DS)	Bactériémie n=3	Autre n=504	p
Leucocytes (/mm³)	14400 (15542)	13750 (7314)	0,7
Polynucléaires neutrophiles (/mm³)	8200 (6815)	6630 (5744)	0,3
CRP (mg/L)	38 (57)	11 (33)	0,2
Température à l'arrivée aux urgences (°C)	39,2 (0,6)	37,9 (0,8)	0,003*
Durée de fièvre avant la consultation aux urgences (h)	24h (0)	24h (30,8)	0,95

IV. DISCUSSION :

Il s'agit, à notre connaissance, de la première étude française qui analyse le taux de bactériémie depuis la vaccination généralisée contre le pneumocoque. C'est aussi la première étude qui évalue le suivi des recommandations de l'HAS par des centres de référence de la drépanocytose.

4.1 Résultat principal :

4.1.1 Taux de bactériémie :

Nous avons retrouvé un faible taux de bactériémie dans notre population étudiée (0,6%). Ce qui correspond aux études actuelles [20,21,24,25]. Aucune n'était à *Streptococcus pneumoniae*.

Dorénavant, *S.pneumoniae* n'est plus le principal germe pathogène responsable de bactériémie : d'autres études ont décrit un faible taux de bactériémie à *S.pneumoniae* : 0,2% après l'introduction du vaccin pneumococcique conjugué 7 valent contre 0,7% avant [21] ou 0,4% après l'introduction du vaccin pneumococcique conjugué 7 valent et 0% après l'introduction du vaccin pneumococcique conjugué 13 valent [20].

Cependant, une étude réalisée de 2000 à 2010 met en évidence un taux de 23% de bactériémies à *S.pneumoniae* sur son total de bactériémies [34]. Cependant, cette étude a inclus des patients de 2 mois à 22 ans avec un âge moyen de 8,3 ans pour les bactériémies avec, d'après les auteurs, une observance peu satisfaisante pour l'antibioprophylaxie biquotidienne par Pénicilline V. D'autres ne retrouvent aucun cas de bactériémie à pneumocoque [24,25].

Enfin, le taux de bactériémie dans cette population tend à se rapprocher de celui des enfants de la population générale âgés de moins de cinq ans. En effet, des études effectuées dans la population générale d'enfants de moins de cinq ans consultant aux urgences pour fièvre montrent un taux de bactériémie à 0,4% en 2010 [29] et 1,5% en 2014 [30] en Australie.

De plus, le taux d'infections bactériennes sévères, chez les enfants de moins de 5 ans fébriles, était de 7,2% dans une étude de 2010 avec 3,4% de pneumopathies et 3,4% de pyélonéphrites [29] et dans une de 2014 étaient notées 18,4% d'infections bactériennes sévères avec 8,9% de pyélonéphrites, 8,4 % de pneumopathies, le reste correspondait aux méningites, ostéomyélites et arthrites septiques [30]. Les résultats de ce dernier travail correspondent aux nôtres alors que nous avons étudié une population d'enfants drépanocytaires.

4.1.2 Prévention effectuée dans la population étudiée

Le taux de vaccination est correct avec 84% des enfants à jour pour la vaccination pneumococcique conjugué 7 ou 13 valent, 60,5% pour la vaccination pneumococcique polysidique 23 valent. Ces taux correspondent à ceux retrouvés dans la littérature : 79% pour la vaccination pneumococcique conjuguée 13 valent dans une étude de Baskin [24].

La prophylaxie par la Pénicilline V biquotidienne était prise dans 99% des cas. La compliance à l'antibioprophylaxie est basée sur la déclaration des familles et n'est donc pas d'une grande fiabilité.

4.2 Suivi des recommandations HAS :

Les recommandations HAS ne sont pas suivies : seulement 30% des enfants inclus ont eu une prise en charge entièrement conforme à ces recommandations. En particulier, 40% n'ont pas eu d'hémocultures, les C3G étaient administrées dans 49,5% des cas et les patients étaient

hospitalisés dans 70% des cas. Enfin, 20% des enfants qui consultaient pour fièvre aux urgences pédiatriques ne recevaient aucun antibiotique.

Dans l'étude de la sous-population des enfants drépanocytaires âgés de moins de trois ans et qui avaient une température supérieure ou égale à 38,5°C à l'arrivée aux urgences, le suivi global des recommandations HAS n'était pas beaucoup amélioré : 35,8%. Cependant, les centres diffèrent moins dans leurs prises en charge avec une absence de différence significative dans la réalisation de la radiographie de thorax, la CRP et l'examen bactériologique des urines. En revanche, il existait une différence significative ($p < 0,001$) pour l'hospitalisation de ces enfants, la réalisation d'une hémoculture ($p = 0,002$) et de l'antibiothérapie par C3G ($p < 0,001$).

L'étude de Bansil, montre un taux de réalisation d'hémoculture lors des consultations aux urgences pour fièvre des enfants drépanocytaires de 90,5% [35], ce qui est bien supérieur à celui que nous retrouvons (60%). Dans leur étude, aucun patient n'est retourné à domicile après la consultation aux urgences sans avoir eu d'hémoculture au préalable contrairement à nos patients (22,7%). En revanche, l'administration d'antibiotiques est relativement similaire (82,7%) comme le taux de retour à domicile (27,7%) [35] dans son étude versus, respectivement, 81,3% et 29,8% dans notre étude.

Par ailleurs, la prise en charge varie selon les centres ($p < 0,001$). Le plus souvent, la NFS et la CRP sont réalisées mais l'hémoculture est réalisée dans moins de 60% des cas dans cinq centres, les deux autres centres la réalisent dans 77% des cas et 81% des cas.. Rogovik trouve dans son étude un taux de 77% d'hémoculture faite lors des consultations aux urgences pour

fièvre des drépanocytaires fébriles âgés de moins de 18 ans [25]. 30% des patients consultant pour fièvre ne sont pas hospitalisés (42% dans l'étude de Baskin[24]).

Par ailleurs, nous constatons que la prise des constantes vitales n'est pas toujours réalisée de manière exhaustive. En effet, 78% des cas étudiés n'ont pas FC+FR+PA+SaO₂, 77% n'ont pas FC+FR+PA et 54% n'ont pas de PA.

Or, pour diminuer le spectre des antibiotiques et alléger la prise en charge des drépanocytaires fébriles de moins de trois ans, il semble important de les prendre en charge le mieux possible avec un examen clinique rigoureux et une mesure des constantes vitales, de réaliser des hémocultures et d'avoir un bon suivi des patients.

Les recommandations HAS sont donc peu suivies, nous pouvons nous demander si c'est lié à une méconnaissance de celles-ci, pourtant de la part de centres de référence de drépanocytose cela semble surprenant. Cela peut aussi être secondaire à un désaccord avec ces recommandations. Il serait donc intéressant d'étudier les raisons de ce peu de suivi des recommandations.

4.3 Facteurs prédictifs de bactériémie :

Nous avons retrouvé un facteur prédictif de bactériémie qui est l'importance de la fièvre. Baskin dans son étude retrouve une sensibilité pour une fièvre supérieure ou égale à 39°C de 88% et une spécificité de 65% pour une hémoculture positive à un germe pathogène [24].

Savlov retrouvait comme facteur prédictif positif de bactériémie des leucocytes supérieur à 20 000/mm³ (p=0,0001) [32]. Il retrouvait aussi une association indépendante pour chacun entre les vomissements (p=0,04) et un taux élevé de jeunes polynucléaires neutrophiles (p=0,0001) avec l'augmentation du risque de sepsis.

Dans notre étude, nous n'avons pas retrouvé le facteur prédictif : leucocytes $> 20\,000/\text{mm}^3$ avec sur les trois bactériémies, une seule a des leucocytes supérieur à $20\,000/\text{mm}^3$ ($37\,700/\text{mm}^3$).

West dans son étude, met en évidence trois facteurs prédictifs de bactériémie : le taux de leucocytes : OR : 1,47 Intervalle de confiance (IC)(1,01-2,16), le taux de polynucléaires neutrophiles : OR : 1,71 IC(1,13-2,59) et le taux de polynucléaires basophiles : OR : 1,4 IC(1,09-1,8) [22]. Les intervalles de confiance sont proches de 1, ce qui témoigne d'une faible puissance statistique.

La présentation clinique demeure donc un bon facteur prédictif de bactériémie : Chang met en évidence un OR à 20,8 IC 95% (1,8-147,5) pour l'apparence toxique comme facteur prédictif de bactériémie [31].

4.4 Perspectives d'évolution possible :

4.4.1 Les recommandations dans les autres pays :

Les recommandations américaines préconisent de ne pas hospitaliser les drépanocytaires fébriles ($>38,5^\circ\text{C}$) si les patients n'ont pas de signe clinique de sepsis après avoir réalisé rapidement une NFS, CRP, une hémoculture et avoir administré une dose de Ceftriaxone. Le patient doit remplir toutes les conditions suivantes pour une prise en charge ambulatoire [36] :

- Ne pas être admis en soins intensifs,
- Ne pas avoir de support pour ses fonctions vitales,
- Ne pas avoir d'altération de l'état général,
- Ne pas avoir d'antécédent de sepsis,
- Avoir une température inférieure à 40°C ,
- Avoir un taux de leucocytes compris entre $5000/\text{mm}^3$ et $30\,000/\text{mm}^3$,
- Avoir un taux de plaquettes supérieur à $100\,000/\text{mm}^3$,

- Avoir un taux d'hémoglobine supérieur à 5g/dL,
- Rester stable durant trois heures suivant l'injection d'antibiotiques.

Une consultation à 24 heures est ensuite programmée avec les premiers résultats d'hémoculture [36]. Il convient de noter que ces recommandations ne distinguent pas les enfants de plus ou de moins de trois ans.

Dans l'étude de Baskin, 0,6% des patients non hospitalisés au décours de l'épisode fébrile, ont présenté une bactériémie. Ces patients avaient tous reçu une antibiothérapie aux urgences et ont été recontactés pour poursuivre la prise en charge optimale d'une bactériémie [24]. Il est important de noter aussi qu'aucun de ces patients n'a dû par la suite aller en soins intensifs ou n'a eu recours à un support des fonctions vitales.

Cette prise en charge peut se justifier entre autre par une durée de positivité de l'hémoculture significativement plus faible dans le groupe avec un germe pathogène que dans le groupe avec un germe contaminant (17,1h versus 29,5h et 11,8h pour *Streptococcus pneumoniae*) [12]. L'étude de Patel confirme que les hémocultures positives à germes pathogènes sont positives en moins de 24 heures [20]. Dans une étude datant de 1990, évaluant ce protocole de patients non hospitalisés, toutes les hémocultures à germes encapsulés étaient positives en moins de 12heures et la deuxième hémoculture faite après la première injection de Ceftriaxone était toujours négative pour le *S.pneumoniae* [37]. Cette étude est rétrospective et présente un biais d'information mais il serait intéressant de faire une étude prospective dans ce sens.

Les recommandations canadiennes demandent lorsqu'un enfant drépanocytaire a plus de 38,5°C de température de consulter rapidement les urgences pour :

- Un examen clinique,

- La réalisation d'une NFS avec taux de plaquettes, de réticulocytes, d'un groupe sanguin, dosage du lactate déshydrogénase et d'une hémoculture,
- L'administration dans les 30 minutes qui suivent l'arrivée aux urgences de Ceftriaxone en intra-veineux ou intra-musculaire.

Les facteurs qui motivent l'hospitalisation sont :

- la fièvre supérieure ou égale à 40°C,
- l'altération de l'état général,
- l'âge inférieur à un an,
- une détresse respiratoire, une radiographie thoracique ayant des infiltrats, une oxygéno-dépendance,
- un antécédent de sepsis ou de méningite,
- une non prise récente de l'antibioprophylaxie par Pénicilline V,
- une NFS anormale : des leucocytes $>30\,000/\text{mm}^3$, une hémoglobine $<6\text{g/dL}$, des plaquettes ou réticulocytes $<100\,000/\text{mm}^3$,
- une mauvaise compliance et observance du patient.

La prise en charge des patients à domicile consiste, après une surveillance de quatre heures aux urgences et avoir eu dans les trente minutes suivant l'arrivée une injection de Ceftriaxone à un suivi hématologique les jours suivants[38].

En Angleterre, les enfants drépanocytaires ayant une température $>38,5^\circ\text{C}$ consultent aux urgences où, après l'examen clinique, ils ont une NFS, taux de plaquettes, taux de réticulocytes, hémoculture. Ils ne sont pas hospitalisés s'ils ont plus d'un an et ont un état clinique satisfaisant. Ils reçoivent alors de l'amoxicilline et de l'acide clavulanique per os. S'ils sont hospitalisés, l'antibiothérapie dépend de la clinique et du diagnostic suspecté ou établi[39].

En Afrique de l'Ouest, après une évaluation clinique, les enfants drépanocytaires fébriles ($>38,5^{\circ}\text{C}$) sont observés 6 heures à l'hôpital et ressortent après une injection de Ceftriaxone quotidienne sur 2 jours puis ont de l'amoxicilline 75 mg/kg/j pour 4 jours. Ils sont ensuite réexaminés à J2, J8 et J15. Cela n'a pas montré d'infection bactérienne sévère surajoutée ou de décès mais a permis une diminution du coût de prise en charge[40].

4.4.2 Quelles évolutions proposer en France ?

Ainsi, la prise en charge des drépanocytaires fébriles âgés de moins de trois ans pourrait-elle se rapprocher de celle des autres pays avec l'absence d'hospitalisation systématique (sous condition de plusieurs critères : un état clinique satisfaisant, de paramètres biologiques : taux de leucocytes, anémie, thrombopénie, CRP à définir). Ceci suppose d'avoir une grande rigueur dans la prise des constantes vitales et la réalisation de la NFS, la CRP, l'hémoculture, pour chaque consultation aux urgences pour fièvre et que la famille ait la possibilité d'assurer une surveillance rigoureuse et un accès aux soins facile.

Une hospitalisation en unité d'hospitalisation de courte durée de 24 heures par exemple pourrait aussi être envisagée puisque le délai de positivité des hémocultures de germes pathogènes est de moins de 24 heures [12,20,37] et de 11,4 heures pour le *S.pneumoniae* dans l'étude de Norris [12].

Si les recommandations HAS méritent d'être rediscutées, il faut demeurer vigilant car *S.pneumoniae* entraîne encore des décès, et est source de comorbidités.

De plus, si le taux de bactériémie diminue, les drépanocytaires restent plus à risque d'infections bactériennes sévères comme les pyélonéphrites, pneumopathies, ostéomyélites, méningites [35].

Dans notre étude, 12,7% des consultations aux urgences pour fièvre sont secondaires à une infection bactérienne sévère (IBS) : incluant pneumopathies, bactériémies, pyélonéphrites,

mastoïdite. 16% d'IBS sont retrouvées chez des drépanocytaires fébriles de moins de dix-huit ans dans l'étude de Bansil. Nous notons moins de pneumopathies dans notre population 10,2% contre 13,8% dans leur étude [35].

Il est à noter qu'une étude montre une décroissance du taux de bactériémie sans décroissance du taux de bactériémie à pneumocoque [31]. Cependant le taux de bactériémie à pneumocoque dans cette étude représente une incidence de 0,1%.

Par ailleurs, l'antibiothérapie systématique par C3G pourrait aussi être discutée puisque dans notre étude, seulement 49,5% la reçoivent au cours d'une consultation aux urgences pédiatriques pour fièvre.

Une nouvelle stratégie d'antibiothérapie pourrait être discutée. En effet, l'Amoxicilline est souvent prescrite lors d'épisodes fébriles des drépanocytaires, même lorsqu'une cause virale est suspectée, afin d'éviter une possible surinfection. De plus, cet antibiotique reste le traitement de la pneumopathie chez les moins de trois ans. .

Pour cela, l'Amoxicilline pourrait être le traitement antibiotique de première ligne après une évaluation clinique éliminant des signes de gravité et un diagnostic nécessitant une C3G comme une méningite.

Il reste que 18,7% des consultations ne reçoivent pas d'antibiotiques ce qui est discutable dans cette population à risque infectieux majeur.

4.5 Force et faiblesse de l'étude :

Notre étude est rétrospective avec son biais principal d'omission de données que nous avons essayé de diminuer en effectuant un recueil de données exhaustif à partir des dossiers médicaux : des urgences, d'hospitalisation sans possibilité de perte d'information.

De plus, elle se déroule sur quatre ans, ce qui est une durée relativement longue.

Une étude prospective est cependant souhaitable notamment pour définir des marqueurs prédictifs de bactériémie. Il serait aussi intéressant d'étudier les raisons du non suivi des recommandations HAS.

D'autre part, nous n'avons malheureusement pas pu inclure dans notre étude deux centres de références importants d'Ile-de-France avec de nombreux patients drépanocytaires : les hôpitaux Robert Debré à Paris et l'hôpital Necker-enfants- malades de Paris. Peut-être que ces deux centres ont un meilleur suivi des recommandations.

Enfin concernant la recherche de facteurs prédictifs de bactériémie, le faible taux de bactériémie rendait l'étude très peu puissante.

Il serait intéressant de faire une étude prospective sur une longue durée pour avoir un taux plus important de bactériémie afin de déterminer un ou des facteurs prédictifs de bactériémie chez le drépanocytaire fébrile. Cela permettrait de déterminer des critères d'hospitalisation ou non dans cette population.

L'absence de bactériémie à pneumocoque est expliquée par le taux important de vaccination anti-pneumococcique et la prophylaxie par Oracilline largement suivie, ce qui n'est pas le cas dans certaines études [33].

V. CONCLUSION :

Un faible taux de bactériémie a été retrouvé : 0,6% des consultations pour fièvre des drépanocytaires âgés de moins de trois ans aux urgences. Aucune bactériémie à *S.pneumoniae* n'était retrouvée.

Ceci correspond à des résultats similaires aux études précédentes et s'explique par une meilleure prévention des infections invasives chez les enfants drépanocytaires : une antibioprophylaxie par Pénicilline V biquotidienne, une vaccination contre le pneumocoque par les vaccins pneumococciques conjugués 7 puis 13-valent depuis 2010 et le vaccin polysidique 23-valent à l'âge de deux ans.

Les recommandations HAS sont mal suivies : seulement 30% des consultations aux urgences pour fièvre ont une prise en charge globale recommandée et 35,8% pour ceux qui ont une température à l'arrivée aux urgences supérieure ou égale à 38,5°C. L'hémoculture n'est faite que dans 60% des cas et les C3G ne sont administrées que dans 49,5% des cas. De plus, la prise en charge varie en fonction des centres de manière statistiquement significative. Des études doivent évaluer la connaissance et l'adhésion des équipes à ces recommandations

Les constantes vitales sont aussi incomplètement prises.

Un facteur prédictif de bactériémie a été mis en évidence : l'importance de la fièvre ($p=0,03$) et non pas le taux de leucocytes supérieur à 20 000 /mm³ comme dans d'autres études mais la puissance de notre étude était insuffisante pour identifier ces facteurs de risque.

Enfin, ces résultats et l'analyse des recommandations d'autres pays incitent à revoir les recommandations françaises de prise en charge des nourrissons drépanocytaires fébriles.

REFERENCES :

1. N. Killian, S.Srismith, M. Dittmer, et al. Hemoglobin S and C Affect Protein Export in Plasmodium falciparum-infected erythrocytes. The Company of Biologists. 2015;4:400-10.
2. A.Amal, S.Acharya, S.Shukla, et al. Falciparum Malaria Infection of Sickle Cell Trait ; Unbalancing the Balanced Polymorphism. Indian JHematol Blood Transfus. 2013;123-5.
3. A.H.Albiti, K.Nsiah. Comparative Haematological Prameters of HbAA and HbAS Genotype Children Infected with Plasmodium facliparum Malaria in Yemen. Hematology. 2014;19:169-74.
4. F.Brenaudin. Clinique et Génétique de la Drépanocytose. 2003.
5. G. Tchernia, J.Bardakdjian, A.Lainé, et al. A Center in Paris for Screening and Counselling Sickle Cell Patients and Carriers. BullAcadNatl Med. 2008;192:1349-60.
6. Haute Autorité de Santé. Dépistage néonatal de la drépanocytose en France. 2014;
7. O.Kremp, A-C.Paty, F.Suzan, et al. Mortalité liée à la drépanocytose en France de 0 à 18 ans. Elsevier Masson. 2008;15:629-32.
8. A. Ashley-Koch, Q.Yang, R.S. Olney. Sickle Hemoglobin (HbS) Allele and Sickle Cell Disease. A HuGe reviewAm J Epidemiol. 2000;151(9):839-45.
9. H.A. Pearson, D. Gallagher, R. Chilcote, et al. Developmental Pattern of Splenic Dysfunction in Sickle Cell Disorders. Pediatrics. 1985;76:392-7.
10. E.N. Janoff, J.B. Rubins. Invasive Pneumococcal Disease in the Immunocompromised Host. 1997;3:215-32.
11. A.J.Battersby, H.H.M.Knox-Macaulay, E.D.Carrol. Susceptibility to Invasive Bacterial Infections in Children with Sickle Cell Disease. Pediatr Blood Cancer. 2010;55:401-6.
12. C.F.Norris, K.Smith-Witley, K.L.McGowan. Positive Blood Cultures in Sickle Cell Disease : Time to Positivity and Clinical Outcome. Journal of Pediatric hematology/oncology. 2003;25:390-5.
13. M. de Montalembert, A. Ferster, R.Colombatti, et al. ENERCA Clinical Recommendations for Disease Management and Prevention of Complications of Sickle Cell Disease in Children. Am J Hematol. 2011;86:72-5.
14. M.P.Coher, S.J.Phelps. Penicillin Prophylaxis in Children with Sickle Cell Disease. J Pediatr Pharmacol Ther. 2010;15:152-9.

15. M.H.Gaston, J.I.Verter, G.Woods, et al. Prophylaxis with Oral Penicillin in Children with Sickle Cell Anemia. A Randomized Trial. *N Engl J Med*. 1986;314:1593-9.
16. E.G. Davies, C. Riddington, R. Lottenberg, et al. Pneumococcal Vaccines for Sickle Cell Disease. *Cochrane Database syst.rev* CD 003885. 2004;
17. L.Vernacchio, E.J.Neufeld, K.MacDonald, et al. Combined Schedule of 7-valent Pneumococcal Conjugate Vaccine Followed by 23-valent Pneumococcal Vaccine in Children and Young Adults with Sickle Cell Disease. *JPediatr*. 1998;133:275-8.
18. Centre national de référence. Les Infections à *Haemophilus influenzae* en France : Données du Centre National de Référence. 2001.
19. A.M.Ellison, K.V.Ota, K.L.McGowan, et al. Pneumococcal Bacteremia in a Vaccinated Pediatric Sickle Cell Disease Population. *Pediatr Infectious Dis J*. 31:534-5.
20. A.Patel, A.Zuzo, H.Imran, et al. Prevalence of Pneumococcal Bacteremia in Children with Sickle Cell Disease. *Pediatric Hematology and Oncology*. 30^e éd. 2013;432-6.
21. S.Narang, I.D.Fernandez, N.Chin, et al. Bacteremia in Children with Sickle Hemoglobinopathies. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2012;34:13-6.
22. D.C.West, E.Andrada, R.Azari, et al. Predictors of Bacteremia in Febrile Children with Sickle Cell Disease. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2002;24:279-83.
23. N.B.Halasa, S.M.Shankar, T.R.Talbot, et al. Incidence of invasive pneumococcal disease among individuals with sickle cell disease before and after the introduction of the pneumococcal vaccination. *Clin Infect Dis*. 2007;44:1428-33.
24. M.N.Baskin, X.L.Goh, M.M.Heeney, et al. Bacteremia Risk and Out Patient Management of Febrile Patients With Sickle Cell Disease. *Pediatrics*. 2013;131:1035-41.
25. A.L.Rogovik, J.N.Friedman, J.Persaud, et al. Bacterial Blood Cultures in Children with Sickle Cell Disease. *The American Journal of Emergency Medicine*. 2009;28:511-4.
26. T.L.McCavit, C.T.Quinn, C.Techasaensiri, et al. Increase in Invasive *Streptococcus Pneumoniae* Infections in Children with Sickle Cell Disease since Pneumococcal Conjugate Vaccine Licensure. *J Pediatr*. 2011;158:505-7.
27. RW.Steele, R.Warrier, PJ.Unkel, et al. Colonization with Antibiotic-Resistant *Streptococcus Pneumoniae* in Children with Sickle Cell Disease. *JPediatr*. 128^e éd. 1996;531-5.
28. M.L.Miller, C.A.Obert, G.Gao, et al. Cephalosporin-resistant *Pneumococci* and Sickle Cell Disease. *Emerg Infect Dis*. 2005;11:1192-6.
29. J.C.Craig, G.J.Williams, M.Jones, et al. The Accuracy of Clinical Symptoms and Signs for the Diagnosis of Serious Bacterial Infection in Young Febrile Children : Prospective Cohort Study of 15781 Febrile Illnesses. *BMJ*. 2010;340:c1594.

30. S.De, G.J.Williams, A.Hayen, et al. Value of White Cell Count in Predicting Serious Bacterial Infection in Febrile Children under 5 Years of Age. *Arch Dis Child*. 2014;99:493-9.
31. T.P.Chang, W.Kriengsoontorkij, L.S.Chan, et al. Predictors for Bacteremia in Febrile Sick Cell Disease Children in the Post-7-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine Era. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2013;35:377-82.
32. D.Savlov, C.E.Beck, J.DeGroot, et al. Predictors of Bacteremia among Children with Sick Cell Disease Presenting with Fever. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2014;36:384-8.
33. B.S.Shibabuddin, C.A.Scarfi. Fever in Children with Sick Cell Disease : are all Fever Equal ? *J Emerg Med*. 2014;47:395-400.
34. A.M.Ellison, K.V.Kaede, K.L.McGowan, et al. Epidemiology of Bloodstream Infections in Children with Sick Cell Disease. 2013;32(5).
35. N.H.Bansil, T.Y.Kim, L.Tieu, et al. Incidence of Serious Bacterial Infections in Febrile Children with Sick Cell Disease. *Clin Pediatr (Phila)*. 52:661-6.
36. National Heart, Lung and Blood Institute. Division of Blood Disease and Ressources. The Management of Sick Cell Disease. *Natl Inst Health*. 2002;
37. Z.R.Rogers, R.A.Morrison, D.A.Vedro, et al. Outpatient Management of Febrile Illness in Infants and Young Children with Sick Cell Anemia. *The Journal of Pediatrics*. 1990;117:736-9.
38. G.Guilcher, E.Purves, J.Wu, et al. Guidelines for Management of Fever in Sick Cell Patients. Division of Hematology/Oncology, BC's Hospital; 2006.
39. M.Dick, D.Rees. Assessment and Management of Fever in the Child with Sick Cell Disease. King's college hospital; 2012.
40. MC. Rahimy, A. Gangbo, G. Ahamignan, et al. Outpatient Management of Fever in Children with Sick Cell Disease in an African Setting. *Am J hématol*. 1999;62:1-6.

RISQUE BACTERIEMIQUE ET PRISE EN CHARGE DES DREPANOCYTAIRES FEBRILES DE MOINS DE TROIS ANS.

RESUME :

Contexte et objectifs : Les drépanocytaires de moins de trois ans sont plus à risque de bactériémie notamment aux germes encapsulés du fait de leur immunodéficience. La fièvre doit donc alerter dans cette population. La Haute Autorité de Santé (HAS) a émis des recommandations concernant leur prise en charge. Nous souhaitions évaluer le risque bactériémique chez ces enfants qui consultent aux urgences pédiatriques pour fièvre. Le second objectif était d'évaluer le suivi des recommandations HAS.

Matériel et méthodes : Nous avons réalisé une étude rétrospective sur sept centres de référence de drépanocytose d'Ile-de-France du 1^{er} janvier 2009 au 31 décembre 2012 chez les enfants drépanocytaires de moins de trois ans consultant pour fièvre aux urgences de ces centres.

Résultats : 507 visites aux urgences ont été recueillies sur 179 patients. Trois hémocultures pathogènes furent retrouvées (0,6%) : à *Salmonella enterica*, *Escherichia coli*, *Enterobacter cloacae*. Aucune hémoculture positive à *Streptococcus pneumoniae* n'a été mise en évidence. Les recommandations HAS ont été suivies dans seulement 30% des cas avec une hémoculture effectuée dans 60% des cas.

Discussion : Le taux de bactériémie est faible, comme dans les études américaines, lié à l'antibioprophylaxie par de la pénicilline orale et la vaccination pneumococcique généralisée. Les recommandations HAS ne sont pas suivies. Est-ce lié à une non adhésion aux recommandations ? Il faudrait l'étudier.

Conclusion : Un taux très faible de bactériémie a été retrouvé (0,6%), aucune secondaire à *Streptococcus pneumoniae*. Les recommandations HAS ne sont pas suivies et mériteraient donc d'être rediscutées.

Mots clés : drépanocytose, bactériémie, prise en charge, enfants, fièvre

BACTEREMIA RISK AND MANAGEMENT OF FEBRRILE CHILDREN UNDER THREE YEARS OLD WITH SICKLE CELL DISEASE IN PEDIATRIC EMERGENCY DEPARTMENTS

ABSTRACT

Background : Children under 3 years old with sickle cell disease (SCD) have a high propensity to bacteremia because of compromised immune function. Fever is a symptom of bacteremia. The "Haute Autorité de Santé" (high authority of health) (HAS) has published guidelines for the management of fever in SCD children under 3 years old.

Objectives : We aimed to evaluate the bacteremia risk in children under 3 years old referred to Pediatric Emergency Departments (PED) for fever. The second objective was to evaluate adherence to HAS guidelines.

Methods : A retrospective review of health records of children with SCD who went at PED for fever between 1st January 2009 and 31th December 2012 in 7 reference centers of SCD in Ile-de-France (Paris region).

Results : A total of 507 consultations on 179 patients were analyzed. 3 patients (0,6%) presented bacteremia. The three pathogenic agents were *Salmonella enterica*, *Escherichia coli* and *Enterobacter cloacae*. No blood culture was positive for *Streptococcus pneumoniae*.

HAS recommendations were followed entirely in 30% of cases only. Blood cultures were performed in 60% of cases. High fever was shown to be the only predictor of bacteremia.

Conclusion : A very low rate of bacteremia was found, none implicating *Streptococcus pneumoniae*. In most cases, HAS guidelines are not followed, that is why they could be discussed.

Keys words : sickle cell disease, bacteremia, management, children, fever